

TÍTULO: La ecografía pulmonar como herramienta de cribado y pronóstico de la Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Artritis Reumatoide.

DURACIÓN: 1-2 años dividido en dos etapas, la segunda dependería de los resultados obtenidos en la primera etapa

NÚMERO TOTAL DE INVESTIGADORES: 8

PRESUPUESTO SOLICITADO (euros): 2500 Euros

CATEGORÍA: general (**Proyectos de Investigación SOCALPAR**)

EQUIPO INVESTIGADOR

- **Investigador principal:**
 - Nombre y apellidos: José Javier Vengoechea Aragoncillo
 - Especialidad profesional: Neumología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Correo electrónico: jjvengo@gmail.com
 - Teléfono: 675591518
 - Dirección postal: Pl.Universidad Nº7-Izq. 3ºH. 47003. Valladolid.

- **Investigador principal:**
 - Nombre y apellidos: Karen Samantha Carpio Astudillo
 - Especialidad profesional: Reumatología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Correo electrónico: karenxcarpio@gmail.com
 - Teléfono: 655069572

- **Colaborador 1:**
 - Nombre y apellidos: Ignacio Eiros Bachiller
 - Especialidad profesional: Radiología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Rol en el estudio: Radiólogo informante de TCAR

- **Colaborador 2:**
 - Nombre y apellidos: Rosa Sedano Gutierrez
 - Especialidad profesional: Enfermería Neumología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Rol en el estudio: Realización de pruebas funcionales

- **Colaborador 3:**
 - Nombre y apellidos: Laura Fernández Prieto
 - Especialidad profesional: Enfermería Neumología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Rol en el estudio: Realización de pruebas funcionales

- **Colaborador 4:**
 - Nombre y apellidos: María Rosa Lopez Pedreira
 - Especialidad profesional: Radiología
 - Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - Rol en el estudio: Radiologa de referencia en radiología torácica

- **Colaborador 5:**

- Nombre y apellidos: Carlos Disdier Vicente
- Especialidad profesional: Neumología
- Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

- **Colaborador 6:**

- Nombre y apellidos: Julio Medina Luenzas
- Especialidad profesional: Reumatología
- Filiación principal: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- Rol en el estudio: Dirección estudio

RESUMEN DEL PROYECTO. Debe incluir contexto general, objetivo principal, metodología básica y resultados esperados (*máximo 300 palabras*)

En el año 2022, el grupo EPID-SER desarrollo el cribado de EPID en pacientes con AR (Anexo I), que considera realizar una radiografía de tórax y pruebas de función respiratoria en pacientes sintomáticos, y según los resultados valorar TACAR; y en pacientes con auscultación pulmonar patológica realizar una TACAR.

Por otro lado, en pacientes asintomáticos con auscultación normal, sugieren un cribado en función de factores de riesgo (Anexo II). Con un valor entre 5-6 puntos deberá realizarse una radiografía y PFR y en función del resultado una TACAR, mientras que aquellos con una puntuación mayor/igual a 7 puntos directamente una TACAR.

Aquellos pacientes con una puntuación igual a 4 o menor no precisan ningún estudio.

Estos criterios no incluyen a la ecografía pulmonar, al ser una técnica no validada para el diagnóstico de esta complicación.

La EPID asociada a AR es una entidad grave, cuya detección precoz asegura un mejor control, seguimiento y la instauración temprana de un tratamiento dirigido. La ecografía pulmonar es de fácil aplicación, coste-efectiva que, de momento, no ha sido validada para el cribado de patología pulmonar en pacientes con Artritis Reumatoide.

Nuestro objetivo principal es describir la utilidad diagnóstica de la ecografía pulmonar en el cribado de EPID asociada a AR, y compararla con los resultados obtenidos con la prueba estándar para el diagnóstico (TACAR), así como con las PFR y sintomatología.

En el estudio serían incluidos pacientes con una edad ≥ 18 años que cumplan con los criterios diagnósticos ACR/EULAR 2010 para Artritis Reumatoide y que presenten clínica respiratoria, auscultación patológica o que cumplan una puntuación en torno a 5 o 6 en función del algoritmo propuesto por el grupo de trabajo EPID-SER; que sean identificados en los servicios de Reumatología y Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

1. ANTECEDENTES / JUSTIFICACIÓN. Debe incluir el contexto científico y la necesidad del proyecto (*máximo 1000 palabras*)

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente a las articulaciones y que tiene un elevado impacto sociosanitario en España. La prevalencia estimada de AR en la población adulta española es del 0,82% (1). Sin embargo, es frecuente que, debido al predominio de la afectación articular, se infraestimen otras manifestaciones sistémicas (denominadas extraarticulares) que constituyen un importante marcador de gravedad y que se relacionan directamente con un incremento en la morbilidad y mortalidad prematura (2-4) y que, sin embargo, quedan diluidas durante la exploración.

Entre las manifestaciones extraarticulares, una de las más importantes es la enfermedad intersticial pulmonar (EPID) (5-8). La prevalencia de esta forma de afectación es difícil de conocer principalmente por tres aspectos clave: 1) las diferencias en su definición entre los estudios publicados, 2) las diferencias en las características de los pacientes incluidos en los mismos: edad, tiempo de evolución de la enfermedad y 3) la gravedad de la misma (7,9). Sin embargo, sí que está claro es que la inflamación articular es un síntoma que acompaña y muchas veces precede, a la enfermedad pulmonar ya que se inicia con mayor frecuencia en los 5-10 primeros años de evolución de la AR (2,6). Aunque también se han descrito casos de inicio simultáneo o incluso, en un 10-20%, la EPID puede ser la primera manifestación clínica y preceder en meses o incluso años a la enfermedad articular (2,6). Sin embargo, a pesar del mejor control de la enfermedad con los tratamientos actuales, la afectación pulmonar constituye la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares en los enfermos con AR (6,12).

De hecho, la EPID subclínica es frecuente. En varios estudios, se ha evidenciado que un 30-40% de los pacientes van a presentar una progresión de su enfermedad pulmonar (10,11). En el promedio de las series se muestran, por un lado, que alrededor de un 40% de los casos se diagnostican cuando ya han aparecido los síntomas y por otro, que estos pacientes tienen un peor pronóstico (17-19). Por eso, es muy importante detectar la EPID en sus fases iniciales, monitorizarla y en caso de progresión, iniciar cuanto antes un tratamiento adecuado.

Debido a la relevancia de la EPID en la AR son varios los grupos de investigación que trabajan en dilucidar esta relación. En primer lugar, se han descrito una serie de factores que favorecen o se asocian positivamente con el riesgo de presentar una EPID en los pacientes con AR, como son: en género masculino, el inicio de la enfermedad en edades avanzadas, el consumo de tabaco, la intensidad de la actividad inflamatoria de la enfermedad y la presencia de anticuerpos antipéptido citrulinado (7,13-16). Por otro lado, se ha reportado que, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias sistémicas

del tejido conectivo, donde la forma más frecuente de EPID es la neumonía intersticial no específica (NINE), en la AR la forma más frecuente de afectación descrita es la neumonía intersticial usual (NIU), descrita en un 40-62% de los casos, seguida de la NINE (6,7).

La relación entre la EPID y AR es tan relevante que, en el año 2023, el grupo de trabajo del proyecto EPID-SER desarrollado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), elaboraron, un algoritmo con la finalidad de favorecer el diagnóstico más precoz de la EPID en pacientes con AR. Dicho algoritmo considera la realización de diferentes estudios: radiografía de tórax, pruebas de función respiratoria o tomografía pulmonar de alta resolución en pacientes sintomáticos (tos y/o disnea >3 meses de evolución) o ante la presencia de crepitantes tipo velcro auscultación pulmonar incluso estando asintomáticos desde el punto de vista respiratorio.

Por otro lado, señalan que, en pacientes asintomáticos y con auscultación respiratoria normal, también se recomienda hacer un cribado de la EPID en función del riesgo para padecerla que se estima mediante la asignación de una escala determinada por el número y tipo de factores de riesgo presentes en el paciente (Anexo II) de manera que aquellos pacientes que obtengan un valor entre 5-6 puntos deberán realizarse una radiografía y pruebas de función respiratoria (PFR) y en función del resultado de mismas una tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) ya que es la técnica de referencia (patrón de oro) para la el diagnóstico de la EPID y, diferenciar los distintos patrones (6,7). Mientras que aquellos con una puntuación mayor o igual a 7 puntos deberán realizarse directamente un TACAR. En los pacientes con resultados negativos la evaluación debe repetirse anualmente mediante estudios funcionales. Finalmente, en pacientes con una puntuación igual a 4 o menor no precisan ningún estudio adicional, aunque el riesgo deberá ser reevaluado periódicamente (20). Sin embargo, la ecografía pulmonar, pese a ser una prueba de imagen sencilla y fácilmente aplicable en las consultas, no se incluye dentro de este protocolo para el estudio de EPID.

En el algoritmo de cribado propuesto por SER-SEPAR (20) en pacientes con AR y factores de riesgo para EPID no se contempla el uso de la ecografía pulmonar pese a ser una técnica bastante sencilla, barata y reproducible en las consultas al considerar que esta prueba de imagen no está lo suficientemente validada.

El propósito de este estudio es validar el uso de la ecografía pulmonar en comparación con el estándar de oro (TACAR) y el valor pronóstico en pacientes con AR y riesgo moderado y alto de padecer una EPID

2. HIPÓTESIS:

La ecografía pulmonar es una técnica fácilmente reproducible que puede emplearse como una herramienta de cribado y pronóstico en pacientes con AR y riesgo de desarrollar EPID, evitando de esta manera la realización de cribados repetidos mediante el uso de TACAR.

3. OBJETIVOS

a. Objetivo principal:

- Comparar los resultados obtenidos mediante el uso de la ecografía pulmonar en el cribado de EPID asociada a AR con la prueba estándar para el diagnóstico (TACAR).

b. Objetivos específicos:

- Analizar la utilidad de la ecografía pulmonar en el pronóstico de EPID asociada a AR tras un seguimiento de 12 meses, comparando los resultados obtenidos con la prueba estándar para el diagnóstico (TACAR).
- Determinar la correlación interobservador en la valoración de los hallazgos de la ecografía entre un médico Neumólogo experto en ecografía y un médico Reumatólogo con inicio en su curva de aprendizaje.

4. METODOLOGÍA:

4.1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional prospectivo a partir de una cohorte de pacientes con diagnóstico de AR y riesgo alto o moderado de padecer EPID según el algoritmo diagnóstico propuesto por SER-SEPAR (20).

4.2 Población y muestra: (selección de pacientes, criterios de inclusión / exclusión en caso de ser necesario)

Serán incluidos pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de AR según los criterios de ACR/EULAR publicados en 2010 (38) y que además cumplan con los criterios de cribado para moderado y alto riesgo de EPID propuestos en el documento de consenso del grupo de trabajo EPID-SER (20). Dichos pacientes serán identificados por los servicios de Reumatología y Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), según práctica clínica habitual.

Aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para este estudio se les proporcionará información detallada acerca del mismo: los principales objetivos, beneficios previsibles y potenciales riesgos para su conocimiento. Además, se explicará que está en todo su derecho a rechazar dicha participación o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Se excluirán pacientes considerados con antecedente previo de EPID, infección respiratoria reciente, derrame pleural, insuficiencia cardíaca, cirugía torácica previa, antecedente previo de bronquiectasias (quísticas y cilíndricas), embarazo.

4.3 Variables a medir y definiciones importantes: (describir de la manera más detallada posible)

Serán obtenidas del programa informático Jimena y durante la visita:

- Demográficas: Edad, sexo
- Hábito tabáquico: actual y previo (paquetes de cigarrillo/año)

- **HISTORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE**
 - Tiempo desde el diagnóstico
 - Presencia de daño radiológico (erosión)
 - Inmunología (ACPA, FR)
 - Tratamiento actual
 - Tratamientos utilizados previamente.

- **VALORACIÓN CLÍNICA**
 - Valoración Articular: Conteo de número de articulaciones dolorosas (NAD), tumefactas (NAT), EVAp, EVAm. reactantes de fase aguda (PCR), actividad de la enfermedad medida por DAS 28 PCR.
 - Valoración de la posible afectación pulmonar: sintomatología respiratoria (disnea, tos), auscultación, estudios de imagen previo que disponga el paciente (radiografía de tórax, TACAR).

- **VALORACIÓN ECOGRÁFICA**

La ecografía pulmonar será realizada por un Neumólogo y posteriormente para la validación interobservador por un Reumatólogo

En la actualidad no existe un consenso sobre cuál es el mejor protocolo para el estudio de la patología intersticial asociada a patologías autoinmunes, pero se sabe que es mandatorio incluir la región postero-inferior del tórax, dado que dicha afectación suele iniciarse en las bases pulmonares (39).

En el presente estudio, se llevará a cabo el protocolo de 14 campos previamente propuesto (22). Con el paciente inicialmente en decúbito supino se procederá a la evaluación de los 4 campos pulmonares anteriores: 2º espacio intercostal (EIC) paraesternal, 4º EIC medio-clavicular, axilar anterior y medio axilar. Posteriormente, con el paciente sentado en una silla se explorarán los tres campos pulmonares posteriores: 8º EIC paravertebral, subescapular y axilar posterior. Todos estos espacios a su vez deberán ser valorados bilateralmente.

Para esta valoración se utilizará un dispositivo portátil de alta resolución conformado por un Airpad Air de quinta generación adaptado a una sonda cóncava (General Electric Vscan Air CL C1- VA004014077), las imágenes serán a su vez valoradas con la ayuda de la aplicación adaptada a dicha sonda (Vscan Air) y se archivarán en el dispositivo y posteriormente junto con la documentación de cada paciente.

Con un único foco a la altura del área de interés se valorará en primer lugar la pleura, utilizando una frecuencia entre 10-12 MHz, con una profundidad no mayor a 3 cm, ajustando el rango dinámico y la ganancia según el criterio del observador. Mientras para la valoración del parénquima pulmonar se utilizará una frecuencia entre 5 a 9 MHz, con una profundidad que se ajustará según el individuo (entre 5-6 cm), una ganancia entre 100 a 130 dB y finalmente considerando que las líneas B son artefactos se procederá a desactivar la función de armónicos según las recomendaciones actuales (40-41)

Se describirán los hallazgos de cada campo pulmonar (número de líneas B, irregularidades y nódulos subpleurales), considerando como hallazgo sugestivo de EPID la identificación de 3 o más líneas B en un campo pulmonar según las recomendaciones planteadas por Volpicelli (29).

Tabla 1. Tabla de recogida de datos obtenidos con la realización de Ecografía Pulmonar

ANTERIOR DERECHO			ANTERIOR IZQUIERDO		
ESPACIO	LB	NOD/IRREG	ESPACIO	LB	NOD/IRREG
2º EIC paraesternal			2º EIC paraesternal		
4º EIC medio clavicular			4º EIC medio clavicular		
4º EIC axilar anterior			4º EIC axilar anterior		
4º EIC axilar medio			4º EIC axilar medio		
POSTERIOR DERECHO			POSTERIOR IZQUIERDO		
ESPACIO	LB	NOD/IRREG	ESPACIO	LB	NOD/IRREG
8º EIC paravertebral			8º EIC paravertebral		
8º EIC subescapular			8º EIC subescapular		
8º EIC axilar posterior			8º EIC axilar posterior		

4.4 Estimación del tamaño muestral:

Aunque la prevalencia de EPID varía en función de los diferentes estudios, para una proporción esperada del 10% se ha calculado un tamaño muestral de 139 pacientes.

4.5 Cronograma: (de ser posible, representar mediante gráfico)

1º Etapa:

Preparación del estudio y permisos.

• 1º Reunión del grupo de investigadores.HU	KSCA, JJVA, JAML	30-05-2024	30-05-2024
• Elaboración del proyecto final	KSCA, JJVA, JAML	01-06-2024	30-06-2024
• 2º Reunión del grupo de investigadores	KSCA, JJVA, JAML	01-07-2024	01-07-2024
• Diseño final, hoja informativa	KSCA, JJVA, JAML	01-07-2024	01-07-2024
• Presentación CEIC	KSCA, JJVA, JAML	02-12-2024	30-12-2024

Selección de pacientes y recogida de datos clínicos

• Selección de pacientes	KSCA, JJVA, JAML	01-08-2024	30-08-2024
• Valoración clínica y realización de ecografía pulmonar, firma del CI	KSCA, JJVA,	02-01-2025	30-06-2025
• Validación interobservador de la ecografía pulmonar	KSCA, JJVA	02-01-2025	30-07-2025
• Realización de TACAR	ISL, MLP	02-01-2025	30-06-2025
• Realización de PFR	LFP, RSG	02-01-2025	30-06-2025

Análisis de la primera fase

• Trasladar datos a la base de datos	KSCA, JJVA	01-08-2025	15-08-2025
• Análisis preliminar	KSCA, JJVA,	16-08-2025	30-08-2025
• Publicación de resultados	KSCA, JJVA, JAML		

2ª Etapa: Transcurridos 12 -24 meses posterior a la primera valoración los pacientes volverán a ser valorados mediante ecografía pulmonar y TACAR, además de PFR en caso de que lo precisen.

Previa realización de esta segunda etapa se realizará estudio estadístico de datos obtenidos para valorar la rentabilidad de una nueva revaloración de los pacientes que continuasen criterios de inclusión previamente referidos (sin haber objetivado EPID en TC realizado) mediante ecografía, TC +/- PFR.

4.6 Estadística que se pretende aplicar:

Las variables se presentarán con la media y la desviación típica o la mediana y la amplitud intercuartil en aquellos casos en los que no se verifique la normalidad. Las variables cualitativas según su distribución de frecuencias.

El test de Kolmogorov Smirnov será utilizado para la comprobación de la normalidad y el test Chi-cuadrado de Pearson para analizar la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20%, se utilizará el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Se calcularán las pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos de las diferentes pruebas aplicadas.

La correlación de los valores cuantitativos será con los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según el caso.

El índice de Kappa de Cohen nos permitirá conocer la concordancia intra e inter operador y se llevará a cabo un modelo de regresión logística con las variables ecográficas, las variables de función respiratoria y los datos clínicos.

Los datos serán procesados con el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 29 y R Studio versión 3.6.3 y aquellos resultados cuyo p-valor sea menor de 0,05 serán considerados estadísticamente significativos.

4.7 Potenciales limitaciones identificadas:

1.- Interpretación subjetiva de la ecografía pulmonar, observador dependiente. Por ello, dado que la ecografía es una prueba subjetiva se realizará además del estudio interobservador (entre profesional de reumatología y neumología), un estudio intraobservador realizando en 2 ocasiones separadas varias semanas en el tiempo, la ecografía en una n de entre 20-25 pacientes la ecografía

2.- Posibilidad de procesos agudos (por ejemplo, bronquiolitis respiratorias secundarias a cuadros infecciosos respiratorios) que podrían interferir y alterar los resultados evidenciados en ecografía.

3.- Pérdida de seguimiento. El estudio incluye pacientes de edad avanzada >65 años de edad, muchos de los cuales residen en zonas periféricas de Valladolid con dificultad para el desplazamiento lo cual en ocasiones podría limitar la realización completa de los estudios y las reevaluaciones posteriores que se precisen.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES (*máximo 300 palabras*)

Este estudio se llevará a cabo respetando los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España. Todo el personal que formará parte del estudio se compromete a seguir las Normas de Buena Práctica Clínica (*Guideline for good clinical practice* E6 R2: <https://bit.ly/2VuHzVD>).

Se obtendrá de igual manera la aprobación el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del HCUV. Los tratamientos que se efectúen durante el estudio serán administrados según práctica clínica habitual, por lo que al no ser necesaria ninguna intervención no se requiere de la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Los investigadores mantendremos actualizada la información de cada paciente mediante el uso del software de captura de datos electrónicos RedCAP donde se incluirán: número de historia clínica, código asignado al paciente para este estudio y las variables a evaluar. Se conservará el consentimiento informado de cada paciente junto con la hoja de recogida de datos. El nombre del paciente no constará dentro de las hojas de recogida de datos.

6. POTENCIALES BENEFICIOS Y APLICABILIDAD / RESULTADOS ESPERADOS (*máximo 300 palabras*)

De obtener los resultados esperados, y poder cumplir los objetivos, se confirmaría la correlación entre los datos observados en la ecografía y el TACAR, pudiendo plantear la implementación de esta técnica como cribado de EPID en pacientes con AR. Además, confirmando que la correlación Inter observador es adecuada con una curva de aprendizaje corta, la misma podría ser implementada en las consultas de Reumatología, previo a la realización de un TACAR.

7. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Una vez realizado el estudio, dado las especialidades (Radiología, Reumatología y Neumología) participantes en el estudio, se realizaría en la medida de lo posible difusión de los resultados parciales y finales en el congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER), congreso nacional de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR), congreso europeo EULAR y ERS, en la medida de lo posible.

De igual manera, los datos de este estudio serán utilizados como parte de la elaboración de un proyecto de tesis doctoral, por lo que el objetivo final sería también la publicación de los resultados obtenidos en revistas de tan alto impacto como fuese posible

8. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR. Añadir recursos disponibles si los hubiera y que aspectos van a favor de la viabilidad del estudio (*máximo 750 palabras*)

El grupo de trabajo estará compuesto por los siguientes investigadores (nombres completos en apartado correspondiente “equipo investigador”):

- KSCA, reumatóloga del HCUV con experiencia de 4 años en ecografía musculoesquelética y 6 meses de inicio en el aprendizaje de ecografía pulmonar
- JJVA, neumólogo del HCUV con experiencia de 6 años en ecografía pulmonar y experiencia de 3 años en patología intersticial pulmonar
- JAML, reumatólogo del HCUV
- CDV, neumólogo del HCUV
- ISL, radiólogo del HCUV
- MLP, radióloga del HCUV correspondiente a departamento de tórax
- LFP, licenciada en enfermería (PFR) del HCUV
- RSG, licenciada en enfermería (PFR) del HCUV

La asesoría estadística la aportarán de la Unidad de Apoyo a la Investigación del HCUV

El presente estudio será realizado mediante financiación interna (Sección de Reumatología del HCUV en el Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León) y no cuenta con aportaciones específicas de agencias de financiación del sector público, privado o sin fines de lucro.

- Airpad Air de quinta generación669 €
- Sonda cóvex (Kit General Electric Vscan Air CL C1) 4.500 €

9. PRESUPUESTO. Justificar de la manera más detallada posible la cuantía solicitada.

Concepto	Unidades	Precio por unidad	Total por cada concepto
Congresos nacionales /europeos para dar difusión a los resultados			
Posible pago para publicación en revistas de alto impacto			
Colaboraciones en el estudio de investigación			
TOTAL SOLICITADO (euros)	2500 Euros (beca general - Proyectos de Investigación SOCALPAR)		

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Soane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed)*.2019;15(2):90-96
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Becic Pedersen A, Pilgaard Ulrichsen S, Løkke A, Bendstrup E, Ellingsen T. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–7.
3. Assunta Figus F, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*.2021;20(4):102776.
4. Radu AF, Bungau SM. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*.2021;10(11):2857.
5. Marcucci E, Bartolini A, Alunno M, Leone MC, Cafaro L, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 2018;70(4):212-224.
6. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210011
7. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Skovhus Prior T, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J. Clin. Med.* 2019, 8(12) 2038.
8. Bonilla Hernán MG, Gómez-Carrera L, Fernández-Velilla Peña M, Álvarez-Sala Walther R, Balsa A. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad pulmonar intersticial difusa sintomática en la artritis reumatoide en una población española. *Rev Clin Esp.* 2022;222:281-287.

9. Di Carlo M, Tardella M, Filippucci, Carotti M, Salaffi F. Lung Ultrasound in patients with rheumatoid arthritis: definition of significant interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;20 (3):495-550.
10. Li L, Liu R, Zhang Y, et al. A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1457–1470.
11. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):517–521. doi:10.1136/ard.61.6.
12. Olson AL, Swingris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez E, Solomon J. Rheumatoid arthritis-interstitial disease associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (3):372 378).
13. Dai Y, Wang W, Yu y, Hu S. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1211-1220
14. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Han X, Crocket G, M. Lin M, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(5):1108-1118
15. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 220210
16. Zhuo J, Lama S, Knapp K, Gutierrez C, Lovett K, Thai S. Epidemiology and clinical characteristics of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis from the JointMan database. *Sci Rep*. 2023;13(1):11678.
17. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168(2):159–66.
18. Chen J, Shi Y, Wang X, et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:40692
19. Esposito A, Chu SG, Madan R, Doyle T, Dellaripa P. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019; 40(3):545-560
20. Narvaez J, Aburto M, Soane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Criterios de cribado de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide: propuesta de expertos basada en metodología Delphi. *Reumatol Clin*. 19 (2023) 74–81
21. Gargani L, Doveri M, D’Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1382-7.
22. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda c, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders - preliminary results. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13: R134.
23. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C. Ultrasound in the Assessment of Pulmonary Fibrosis in Connective Tissue Disorders:

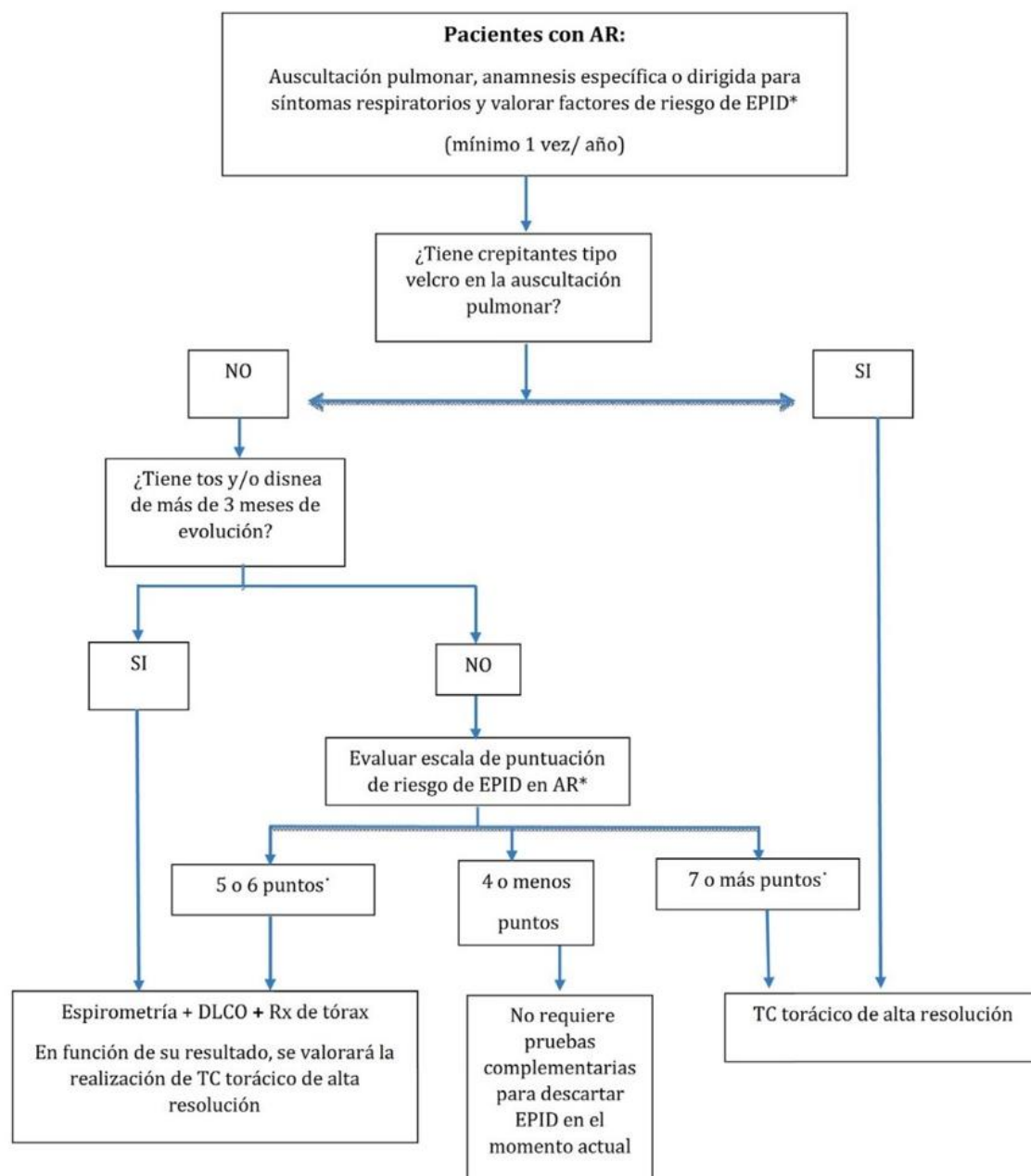
- Correlation with High-Resolution Computed Tomography. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1641-7.
24. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Bellando Randone S, Bruni C, Carnesecchi G. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:390-395.
 25. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason*. 2014; 16: 27-31.
 26. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*.2018;97(18):e0566.
 27. Reyes-Long S, Gutierrez M, Clavijo-Cornejo D, et al. Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021; 17: 144-9.
 28. Otaola M, Paulin F, Rosemffet, Balcazar J, Perandones M, Orauscio, et al. Lung ultrasound is a promising screening tool to rule out interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Respirology*.2024;1-8
 29. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 577-91.
 30. Moazedi-Fuerst FC, Zechener PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickman K, Scheilds, et al. Pulmonary ecography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012;31:1621-5.
 31. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: S87-91.
 32. Pinal-Fernandes I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O Callagha A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sing for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015,33.136-41
 33. Tasci O, Hatipoglu ON, Cagli B, et al. Sonography of the chest using linear-array versus sector transducers: Correlation with auscultation, chest radiography, and computed tomography. *J Clin Ultrasound*. 2016; 44: 383-9.
 34. Gutierrez M, Soto-Fajardo C, Pineda C, Alfaro-Rodriguez A, Terslev L, Bruyn GA. Ultrasound in the assessment of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review by the OMERACT Ultrasound Group. *J Rheumatol*. 2020;47(7):9991-1000.
 35. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6: 562-6.

36. Mena-Vázquez N, Jimenez-Núñez FG, Godoy-Navarrete FJ, et al. Utility of pulmonary ultrasound to identify interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40: 2377-85.
37. Cogliati C, Antivalle M, Torzillo D, et al. Standard and pocket- size lung ultrasound devices can detect interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2014; 53: 1497-503.
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1580-1588
39. Vicente-Rabaneda EF, Bong DA, Castañeda S, Möller I. Use of ultrasound to diagnose and monitor interstitial lung disease in rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology* (2021) 40:3547–3564
40. Matthias I, Panebianco NL, Maltenfort MG, et al. Effect of Machine Settings on Ultrasound Assessment of B-lines. *J Ultrasound Med*. 2020; 40: 2039-46.
41. Naredo E, Guillen C, Molina Collada J. Atlas de Ecografía de pulmón y carótida para evaluación del riesgo en pacientes con Artritis Reumatoide. Primera Edición: Profármaco.2; 2023. 7-8

11. ANEXOS (opcional)

ANEXO I

Figura el algoritmo de cribado enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes diagnosticado de artritis reumatoide (obtenida de la referencia número 20)



ANEXO II

Tabla de la propuesta de criterios de cribado enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes diagnosticado de artritis reumatoide (obtenida de la referencia número 20)

Se realizará el cribado de EPID en estas tres situaciones clínicas	Grado de acuerdo ^a
1. Pacientes con clínica respiratoria (tos y/o disnea) de más de 3 meses de evolución	100% (1.ª ronda Delphi)
2. Pacientes en los que se detecten crepitantes tipo velcro en la auscultación respiratoria, aunque estén asintomáticos	100% (1.ª ronda Delphi)
3. En los pacientes sin clínica respiratoria y con auscultación respiratoria normal, el cribado se hará de acuerdo con la puntuación obtenida en función del número de factores de riesgo presentes para el desarrollo de esta complicación	78,6% (2ª ronda Delphi)
Se considerará susceptible de cribado todo paciente que sume ≥ 5 puntos	
Conjunto de variables y propuesta de puntuación de cada una de las variables para el cómputo global	Puntuación
<i>Edad ≥ 60 años</i>	2 ^b
<i>Sexo varón</i>	1 ^b
<i>Historia de tabaquismo (fumador activo o exfumador)</i>	
≤ 20 paquetes/año: 2 puntos	2 ^b
> 20 paquetes/año: 3 puntos	3 ^b
<i>Duración de la enfermedad > 5 años</i>	1 ^c
<i>Actividad moderada-alta de forma persistente:</i>	1 ^c
<i>DAS28-VSG promedio $> 3,2$ desde el diagnóstico de la enfermedad en AR de inicio (tiempo desde el diagnóstico ≤ 12 meses) o DAS28-VSG $> 3,2$ durante un mínimo de 6 meses en AR establecida</i>	
<i>Serología (solo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total)</i>	1 ^c
FR positivo > 3 veces por encima del LSN	2 ^c
ACPA positivo ≤ 3 veces del LSN	3 ^c
ACPA positivo > 3 veces del LSN	
<i>Historia familiar de EPID</i>	1 ^c
Cómo hacer el cribado	
En los pacientes con tos y/o disnea de más de 3 meses de evolución se realizará inicialmente Rx de tórax y PFR que incluyan espirometría y DLCO. En función del resultado, se valorará realizar TCAR*	71,4% (3ª ronda Delphi; no consenso)
En los pacientes con crepitantes tipo velcro en la auscultación respiratoria se realizará directamente una TCAR	100% (1.ª ronda Delphi)
En los pacientes sin clínica respiratoria y con auscultación respiratoria normal, cuando la puntuación obtenida en función de los factores de riesgo es 5-6, se realizará inicialmente una Rx de tórax y PFR que incluyan espirometría y DLCO. En función del resultado, se valorará realizar TCAR*	78,6% (2ª ronda Delphi)
Si la puntuación es ≥ 7 , realizar directamente una TCAR	85,7% (2ª ronda Delphi)
* Si no disponibilidad o lista de espera excesiva en las PFR, valorar realizar directamente TCAR para agilizar el diagnóstico. El realizar directamente una TCAR, no excluye que se hagan también PFR para evaluar la gravedad de la EPID	71,4% (3.ª ronda Delphi)

^a Porcentaje de panelistas que otorgaron una puntuación ≥ 4 .

^b Para el punto de corte y la puntuación de la edad, la puntuación asignada al sexo masculino y la forma de valorar la historia de tabaquismo fue necesaria una tercera ronda, no consiguiéndose el consenso: grado de acuerdo del 71,4% en el caso del sexo y el tabaquismo. Para la edad, fue del 85,7% para el punto de corte de 60 años y del 57,1% para la puntuación asignada

^c $\geq 75\%$ tras las dos rondas telemáticas del Delphi.